

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 704 207 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
03.04.1996 Patentblatt 1996/14

(51) Int. Cl.⁶: A61K 9/32, A61K 9/52,
C08F 220/18

(21) Anmeldenummer: 95113467.5

(22) Anmeldetag: 28.08.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

(30) Priorität: 31.08.1994 DE 9414065 U

(71) Anmelder: Röhm GmbH
D-64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:
• Lehmann, Klaus Dr.
D-64380 Rossdorf (DE)
• Höss, Werner
D-63150 Heusenstamm (DE)

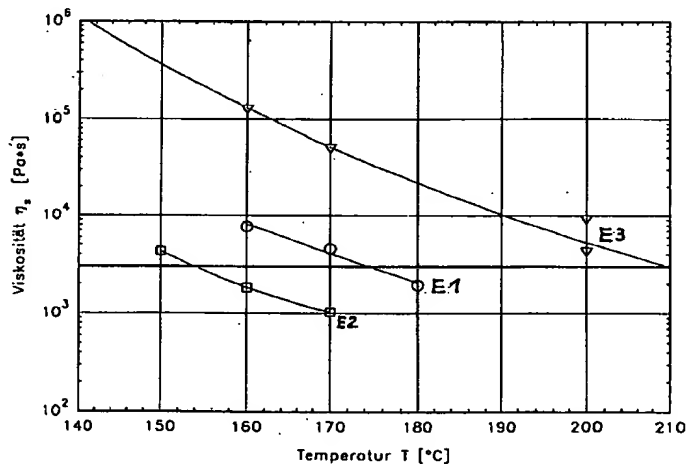
(54) Thermoplastischer Kunststoff für darmsaftlösliche Arznei-Umhüllungen

(57) Thermoplastische Kunststoffe, die aus einem Mischpolymerisat aus

und gegebenenfalls üblichen Hilfsstoffen für Arzneimittel-überzüge bestehen, eignen sich zur Herstellung von darmsaftlöslichen Arznei-Umhüllungen, wie Tabletten-Überzügen, Matrices, Folien, Steckkapseln oder mehrteiligen Dosierungseinheiten.

- A) 16 bis 40 Gew.-% Acryl- und/oder Methacrylsäure,
B) 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat
C) 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure

FIG. 1



EP 0 704 207 A2

Beschreibung

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Hilfsmittel zur Herstellung von darmsaftlöslichen Arznei-Umhüllungen. Eine wichtige Klasse von Hilfsmitteln für derartige Umhüllungen besteht aus Mischpolymerisaten von Acryl- und/oder Methacrylsäure mit niederen Alkylestern dieser Säuren. Sie werden in Form von Lösungen in organischen Lösungsmitteln oder als wäßrige Dispersionen bzw. Redispersionen zur Herstellung von Arzneiformumhüllungen eingesetzt. Die Verarbeitung dieser Lösungen und Dispersionen ist stets mit zeit- und energieaufwendigen Trocknungsschritten zur Verdunstung des eingesetzten Wassers oder Lösungsmittels verbunden. Zur Herstellung von Steckkapseln werden Schichten der Lösungen oder Dispersionen auf geeignet geformten Dornen eingetrocknet und abgezogen; vgl. DE 21 57 435, DE 35 24 337.

Es ist auch schon bekannt, Stärke durch Erhitzen mit Wasser zu plastifizieren und durch Spritzgießen zu Steckkapseln zu verarbeiten. Jedoch könnten Steckkapseln aus den erwähnten darmsaftlöslichen Acrylpolymeren bisher nicht durch rationelle thermische Formungsverfahren nicht hergestellt werden; vgl. L. Eith u.a., Drug Der.Ind.Pharm. 12 (11-13), S.2113-2126, 1986.

Weiterhin ist es bekannt, Arzneiformen in schweißbare Folien aus einem im Verdauungstrakt löslichen oder zerfallenden Material auf Basis von Gelatine einzuschließen und in dieser Form oral zu applizieren; vgl. WO 91/04017. Gemäß DE 35 25 767 werden organische Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen und von Copolymerisaten von Methyl- und/oder Ethylestern der Acryl- und methacrylsäure mit niedrigen Erweichungstemperaturen eingetrocknet, der Rückstand pulverisiert und zu Tabletten verpreßt.

Aus der EP-B 143 935 sind thermoplastische Kunststoff-Formmassen auf Basis eines Mischpolymerisats aus 1 Mol Acryl- und/oder Methacrylsäure und 2,5 - 6 Mol mindestens eines Acrylats bekannt, die sich thermoplastisch zu Folien, Tiefziehteilen, Spritzgußteilen, Preß- oder Blasteilen verarbeiten lassen. Die Mischpolymerisate enthalten jedoch höchstens 15 Gew.-% an Carboxylgruppen, was zur Herstellung darmsaftlöslicher Arzneiform-Umhüllungen nicht ausreicht. Aus den bekannten Mischpolymerisaten werden alkalilösliche Folien für Hygiene- und Verpackungszwecke sowie Klebstoffe und Verpackungsteile hergestellt.

Die Erfinder haben festgestellt, daß die bekannten, aus wäßriger Dispersion oder organischer Lösung verarbeitbaren darmsaftlöslichen Acrylpolymeren, die aus 30 bis 50 Gew.-% Methacrylsäure und zum übrigen Teil aus Ethylacrylat oder Methylmethacrylat aufgebaut sind, nicht unzersetzt im thermoplastischen Zustand verarbeitbar sind. Sie beginnen bei Temperaturen oberhalb 120°C zu decarboxylieren und sind dann nicht mehr darmsaftlöslich.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine thermoplastische Kunststoff-Formmasse zur Verfügung zu

stellen, die sich durch bekannte Thermoformungsverfahren zur Herstellung von darmsaftlöslichen Arzneiformen, beispielsweise zu Steckkapseln, verwenden läßt.

Es wurde gefunden, daß Mischpolymerisate aus

- A) 16 bis 40 Gew.-% Acryl- und/oder Methacrylsäure,
- B) 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat
- C) 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure

für diesen Zweck geeignet sind. Daraus - gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen Hilfsstoffen - hergestellte Arneimittelüberzüge sind im Magensaft bei pH 1 bis 2 sowie in Verdauungssäften oder Pufferlösungen mit pH-Werten ≤ 5 unlöslich, aber im Darmsaft bei pH-Werten von 5,5 bis 8 gut löslich. Sie lassen sich im thermoplastischen Zustand unzersetzt verarbeiten.

Steckkapseln bzw. Steckkapselhälften lassen sich - vorzugsweise mit Mehrfachwerkzeugen - durch das Spritzgießverfahren aus einer Schmelze des Mischpolymerisats bei Temperaturen von 140 bis 180°C herstellen. Das Spritzgießverfahren läßt sich auch anwenden, um vorgeformte Arzneikerne mit einem Polymerisatmantel zu umhüllen. Dabei werden die Kerne durch Hilfswerkzeuge, die vor der endgültigen Füllung des Formhohlraumes und vor dem Erstarren der Formmasse aus der Hohlform zurückgezogen werden, zentriert gehalten. Weitere Umhüllungsverfahren sind in WO 91/04017 beschrieben.

Aus einer Schmelze der erfindungsgemäßen Formmasse kann durch Extrusion und gegebenenfalls Glättung in einem Walzenglättwerk eine darmsaftlösliche Folie von beispielsweise 0,1 bis 1 mm Dicke erzeugt werden. Derartige Folien können auf verschiedene Weise für Arzneiformen verwendet werden. Im thermoelastischen Zustand können bei Temperaturen von 100 bis 140 Kapselteile gezogen werden. Dazu eignen sich bekannte Umformverfahren, bei denen die Formung durch mechanische Ziehstempel, durch Über- oder Unterdruck oder eine Kombination dieser Mittel bewirkt wird. Nach dem Abschneiden der ausgeformten Kapselteile kann die verbliebene Folie erneut aufgeschmolzen werden.

Formteile aus den erfindungsgemäßen Kunststoffen können auch mit anderen Formteilen aus löslichen oder unlöslichen Werkstoffen zu Dosierungseinheiten kombiniert werden, um die Auflösung bestimmter Teile des therapeutischen Systems zu steuern. Damit können begrenzte Dosen von einem oder mehreren Wirkstoffen in der Weise zu einer Dosierungseinheit zusammengefaßt werden, daß einzelne Dosen in bestimmten Abschnitten des Magen-Darm-Traktes unter definierten Bedingungen freigesetzt werden. Auch kann durch die Mitverwendung von darmsaftlöslichen Formteilen der Zerfall des Systems in kleinere, leichter ausscheidbare Teile bewirkt werden.

Dank der Form- und Schweißbarkeit der Folie bieten sich neuartige, rationelle Umhüllungsverfahren an. Man

kann beispielsweise gepreßte Tablettenkerne zwischen zwei gereckten Folien unter Vakuum einsiegeln und verschweißen. Beim Erwärmen schrumpft die Hülle dicht auf den Kern auf.

Das Mischpolymerisat kann nach üblichen Verfahren der radikalischen Polymerisation hergestellt werden. Dabei können Regler, wie z.B. Alkylmercaptane, mitverwendet werden, um ein Molekulargewicht (Gewichtsmittelwert) von 50.000 bis 1.500.000 Dalton zu erreichen. Die Schmelzviskosität des isolierten Polymerisats bzw. der fertig konfektionierten Formmasse liegt vorzugsweise im Bereich von 1.000 bis 100.000 Pa s bei 120-145°C und 1-5 MPa Druck, gemessen gemäß DIN 54811, Verfahren B. Ein rationelles Verfahren ist die Polymerisation der Monomeren in Substanz, beispielsweise in einem Schneckenextruder. Vorzugsweise wird das Mischpolymerisat durch Emulsionspolymerisation in wäßriger Phase in Gegenwart von vorzugsweise anionischen Emulgatoren hergestellt und durch Sprühtrocknen, Gefriertrocknen oder durch Koagulation und Entwässerung isoliert.

Zusammen mit der Acryl- und/oder Methacrylsäure und dem Methylacrylat können gewünschtenfalls andere Alkylester der Acryl- und/oder Methacrylsäure, insbesondere solche mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, in Mengen bis zu 40 Gew.-% mitverwendet werden. Geeignet sind besonders Ethyl-, Propyl-, Butyl- und 2-Ethylhexylacrylat und Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylmethacrylat. In untergeordneten Mengen können weitere äthylenisch ungesättigte, radikalisch polymerisierbare Monomere, wie Hydroxyalkyl(meth)acrylate, mitverwendet werden.

Das Mischpolymerisat kann in der Schmelze mit Hilfsstoffen versetzt werden, die in Arzneimittelüberzugsmassen gebräuchlich sind. Dazu gehören Weichmacher, wie Zitronensäureester, Polyethylenglykole, Füllstoffe, Farbstoffe, Pigmente, Konservierungsmittel, Geschmacksstoffe, Wirkstoffe und Formtrennmittel, wie Glycerinmono- und -distearat, Gemische aus beiden sowie Stearinsäure und ihre Metallsalze.

Die konfektionierte Formmasse wird bei Temperaturen von 120 bis 180°C thermoplastisch verarbeitet. Zum Spritzgießen wird eine Viskosität unter 10.000 Pa s angestrebt, die im allgemeinen bei Temperaturen von 140 - 180°C erreichbar ist.

BEISPIELE

Beispiel 1

Auf einem Laborwalzwerk wurde ein durch Emulsionspolymerisation einer Monomerenmischung aus 60 Gew.-% Methylacrylat, 20 Gew.-% Methylmethacrylat und 20 Gew.-% Methacrylsäure erzeugtes und anschließend sprühgetrocknetes Copolymerisat bei einer Walzentemperatur von 160°C aufgeschmolzen. Nachdem die Schmelze homogenisiert war, wurden 6 Gew.-% Glycerinmonostearat zugegeben und mehrere Minuten gemischt. Das Walzfell wurde abgenommen, gebrochen

und auf einer Schlagmühle zu einem Pulver mit einer mittleren Korngröße von 0,2 mm gemahlen.

Das Copolymerisat hat eine Schmelzviskosität von 7700 Pa s bei 145°C/5 MPa.

Zur Prüfung der thermoplastischen Verarbeitbarkeit wurde das Kunststoffpulver in die Vorkammer eines Spritzgießwerkzeugs gefüllt und bei 170°C unter einem Druck von 150 bar durch eine 0,5 mm weite Öffnung in den Formhohlraum gespritzt. Dabei wurde eine riß- und blasenfreie, leicht opake, dünnwandige Arzneimittelkapselhälfte erhalten, die nach Abkühlung aus dem geöffneten Werkzeug entnommen wurde. Sie war in einer Pufferlösung vom pH 7,5 innerhalb 90 Minuten löslich.

Beispiele 2 bis 5

In gleicher Weise wurden sprühgetrocknete Emulsionspolymerisate der Zusammensetzungen (in Gew.-%):

- Beispiel 2: Methylacrylat/Methacrylsäure 80:20
Kern/Schale-Aufbau 1:1 mit den Monomerenverhältnissen 70:30 / 90:10.
- Beispiel 3: Methylacrylat/Methacrylsäure 80:20
Kern/Schale-Aufbau 1:1 mit den Monomerenverhältnissen 90:10 / 70:30.
- Beispiel 4: Methylacrylat/Ethylacrylat/Methacrylsäure 40:25:35
- Beispiel 5: Methylacrylat/Methacrylsäure 80:20
Kern/Schale-Aufbau, wobei nur der Kern unter Zusatz eines Reglers hergestellt worden war.
- Beispiel 6: Methylacrylat/Ethylacrylat/Butylacrylat/Methacrylsäure 30:15:15:40

unter Zusatz von 2 Gew.-% Glycerinmonostearat (Beisp.4 nur 1 Gew.-%) als Entformungshilfsmittel zu Kapselhälften verarbeitet. In allen Fällen waren die Kapselhälften in Pufferlösungen vom pH 7,5 innerhalb 90 Minuten löslich.

Die Copolymerisate haben folgende Molekulargewichte M_w (nach der GPC-Methode, Gewichtsmittelwerte) und Schmelzviskositäten V_s bei 145°C/5 MPa:

	M_w Dalton	V_s Pa s
Beispiel 2:	--	23 000
Beispiel 3:	--	15 000
Beispiel 4:	190 000	192 000
Beispiel 5:	160 000	67 000
Beispiel 6:	200 000	222 000

Beispiele 7 bis 9

In gleicher Weise wurden sprühgetrocknete Emulsionspolymerisate aus Methylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylsäure in folgenden Gewichtsverhältnissen:

Beispiel 7:	40 : 40 : 20
Beispiel 8:	60 : 20 : 20
Beispiel 9:	60 : 25 : 15

unter Zusatz von 3 Gew.-% Glycerinmonostearat als Entformungshilfsmittel zu Kapselhälften verarbeitet. Bei den Beispielen 8 und 9 ließen sich durch Einsatz von 6 bzw. 5 Gew.-% des Entformungshilfsmittels eine leichtere Entformbarkeit und glattere Kapseloberflächen erreichen. Die Kapselhälften hatten eine Länge von 16,5 mm, einen Außendurchmesser von 6,8 mm, eine Wandstärke von 0,5 mm und ein Gewicht von 146 mg.

Die Copolymerisate haben etwa folgende Schmelzviskositäten bei 145°C/5 MPa:

Beispiel 7:	85 000 Pa s
Beispiel 8:	20 000 Pa s
Beispiel 9:	16 000 Pa s

Prüfung des Auflösungsverhaltens der Kapseln gemäß Beispielen 8-9

Zwei gemäß Beispiel 8 erzeugte Steckkapselhälften wurden mit Granula einer Teilchengröße von 3 mm gefüllt und (für Versuchszwecke) mit Cyanacrylatkleber wasserdicht verschlossen. Die gefüllte Kapsel wurde zunächst in einem Becherglas mit 200 ml 0,1 n HCl als künstlichem Magensaft mit 30 Hüben pro Minute jeweils 5 cm auf und ab bewegt. Innerhalb von 2 Std. bei 37°C wurde die Kapselwand trüb; es war aber kein Zerfall zu beobachten, auch drang keine Flüssigkeit nach innen ein. Danach wurde die Flüssigkeit durch einen Phosphatpuffer pH 7,5 ersetzt und die Bewegung fortgesetzt. Der pH-Wert wurde fortlaufend gemessen und durch Zugabe von 0,5 n NaOH mittels pH-Stat konstant gehalten. Nach 30 Min. wurde die Kapsel stark trüb, gleichzeitig wurde Alkaliverbrauch beobachtet. Innerhalb der nächsten 50 Min. stieg der Alkaliverbrauch auf 0,13 ml 0,5 n NaOH an und die Kapsel öffnete sich und gab die Granula frei. Nach insgesamt 120 Min. und einem Alkaliverbrauch von 0,19 ml war die Kapsel fast vollständig aufgelöst.

Zwei gemäß Beispiel 9 erzeugte Steckkapselhälften wurden mit 60 mg Bisacodyl-Pellets, enthaltend 5 %

Wirkstoff, gefüllt und mit Cyanacrylatkleber verschlossen. Die Kapsel wurde, wie oben beschrieben, 1 Std. bei 37°C in 250 ml 0,1 n HCl bewegt und zeigte dabei keine Zerfallserscheinungen. Die danach in der Flüssigkeit gemessene Extinktion von 0,002 bei 264 nm zeigt, daß höchstens 0,3 % des Wirkstoffes ausdiffundiert waren. Nach Wechsel der Behandlungsflüssigkeit zu Phosphatpuffer pH 7,5 und Anschluß eines pH-Statens setzte schon nach 5 Min. Alkaliverbrauch ein. Nach 40 Min. öffnete sich die Kapsel und gab die Pellets frei. Durch Extinktionsmessung konnte eine Wirkstofffreisetzung von 92,3 % nachgewiesen werden. Das Kapselmateriale war zu diesem Zeitpunkt etwa zur Hälfte aufgelöst.

Untersuchungen an weiteren Copolymerisaten

Für drei Emulsionspolymerisate E1, E2 und E3 aus Methylacrylat, Methylmethacrylat und Methacrylsäure in den Gewichtsverhältnissen:

E1:	60 : 20 : 20
E2:	65 : 25 : 10
E3:	50 : 20 : 30

wurden die Schmelzviskositäten in Abhängigkeit von der Temperatur der Polymerisatschmelze gemessen und in Figur 1 aufgetragen. Figur 2 zeigt die Abhängigkeit der Schmelzviskosität bei 160 bzw. 170°C vom Methacrylsäureanteil im Copolymerisat.

Patentansprüche

1. Thermoplastischer Kunststoff zur Herstellung von darmsaftlöslichen Arznei-Umhüllungen, dadurch gekennzeichnet daß er aus einem Mischpolymerisat aus

- A) 16 bis 40 Gew.-% Acryl- und/oder Methacrylsäure,
- B) 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat
- C) 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure

und gegebenenfalls üblichen Hilfsstoffen für Arzneimittelüberzügen besteht.

2. Thermoplastischer Kunststoff nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Schmelzviskosität im Bereich von 1.000 bis 100.000 Pa s bei 120 bis 145 °C.

3. Thermoplastischer Kunststoff nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch ein Molekulargewicht (Gewichtsmittelwert) von 50.000 bis 1.500.000 Dalton.

4. Schweißbare Kunststoff-Folie, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus dem thermoplastischen Kunststoff nach Anspruch 1, 2 oder 3 besteht.
5. Schweißbare Kunststoff-Folie nach Anspruch 4, 5
dadurch gekennzeichnet, daß sie ein- oder zweidimensional gereckt ist.
6. Umhüllte Arzneiform, enthaltend die thermoplastische Kunststoff-Formmasse nach Anspruch 1, 2 10
oder 3 als Hüllmaterial.
7. Arzneimittel-Steckkapsel, bestehend aus der thermoplastischen Kunststoff-Formmasse nach Anspruch 1, 2 oder 3. 15
8. Arzneimittel-Dosierungseinheit, enthaltend mehrere Wirkstoff-Dosen sowie wenigstens ein Formteil aus einem Kunststoff gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3 neben Formteilen aus anderen Werkstoffen. 20
9. Verwendung der thermoplastischen Kunststoff-Formmasse nach Anspruch 1, 2 oder 3 zum Umhüllen von Arzneimitteln. 25
10. Verfahren zur Herstellung von Arznei-Umhüllungen, dadurch gekennzeichnet, daß ein thermoplastischer Kunststoff nach Anspruch 1, 2 oder 3 geschmolzen und aus der Schmelze die Arznei-Umhüllung 30
geformt wird.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß aus der Schmelze durch Spritzgießen Arzneimittel-Steckkapseln geformt werden. 35
12. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittel-Steckkapseln, dadurch gekennzeichnet, daß ein thermoplastischer Kunststoff nach Anspruch 1, 2 oder 3 geschmolzen, aus der Schmelze durch Extrusion 40
eine Folie gebildet wird und durch thermisches Umformen der Folie Steckkapseln erzeugt werden.

45

50

55

FIG. 1

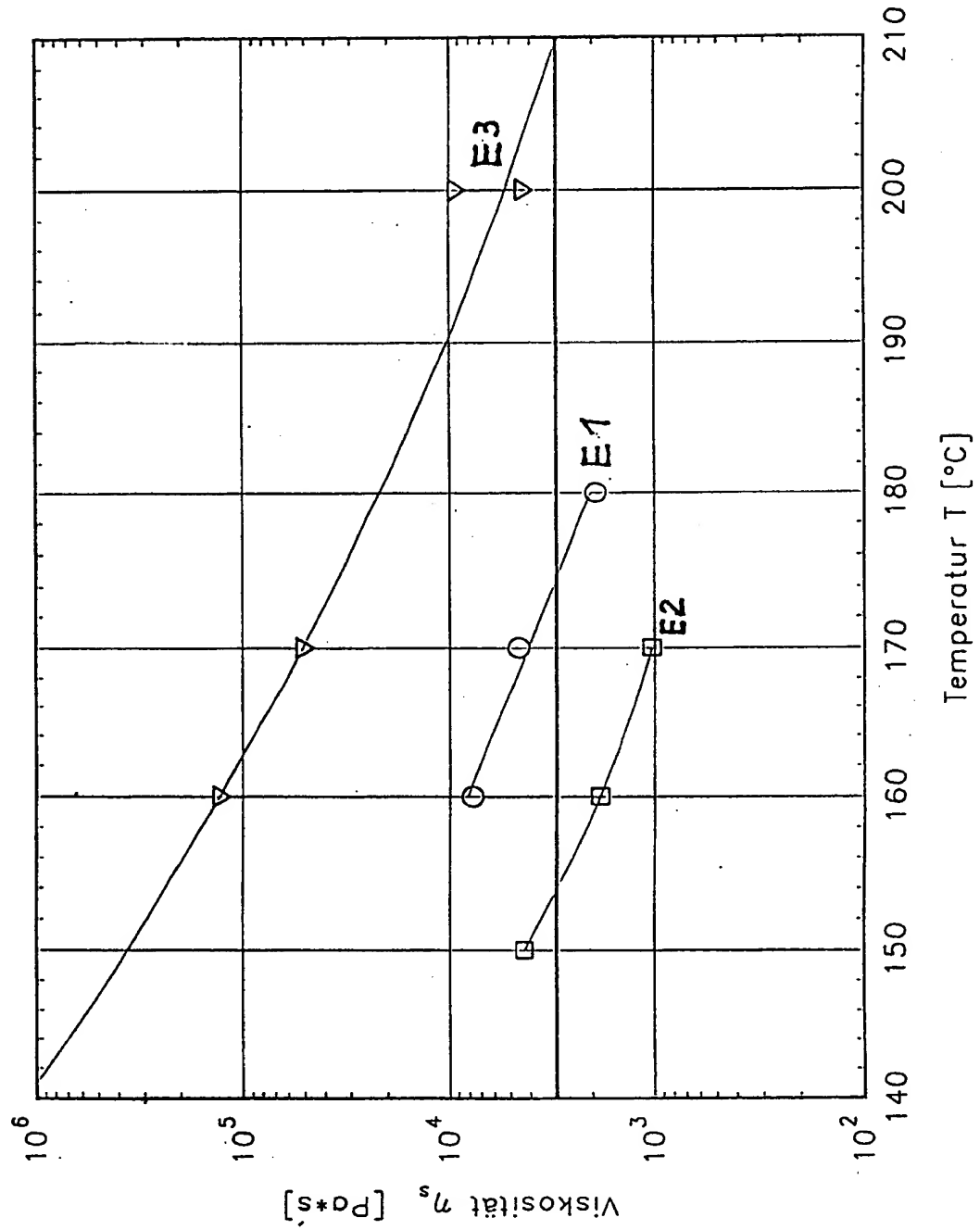


FIG. 2

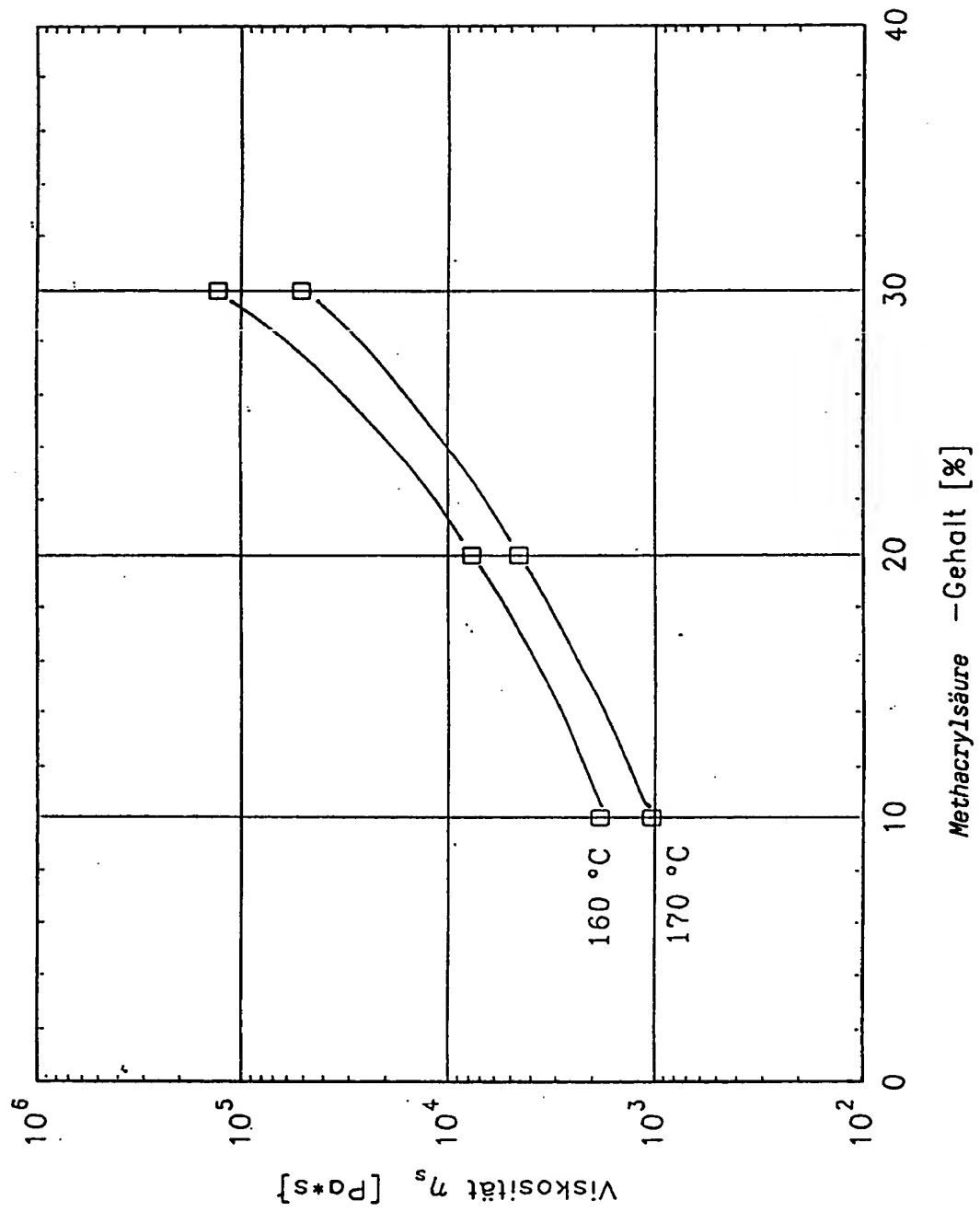




FIG. 1

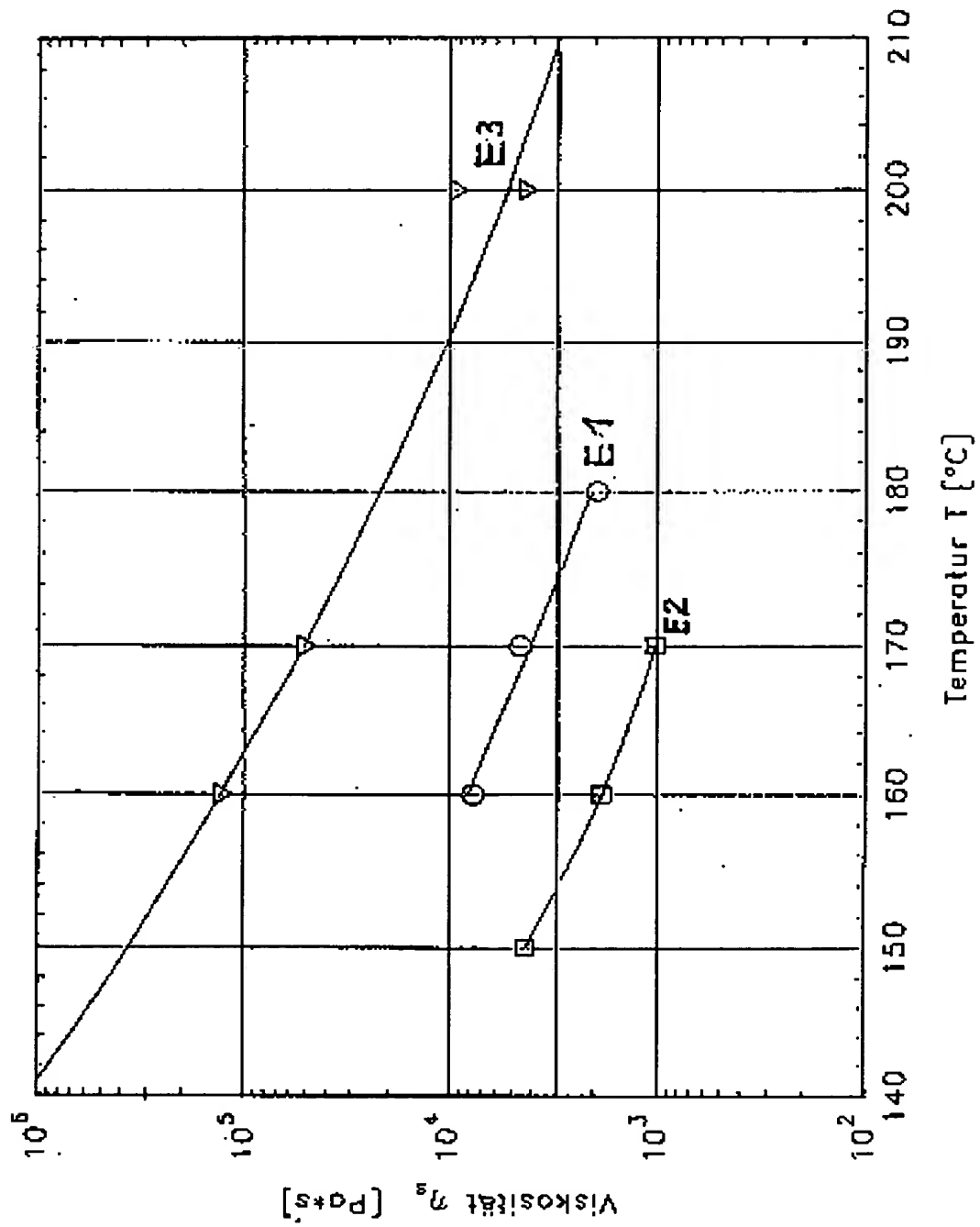
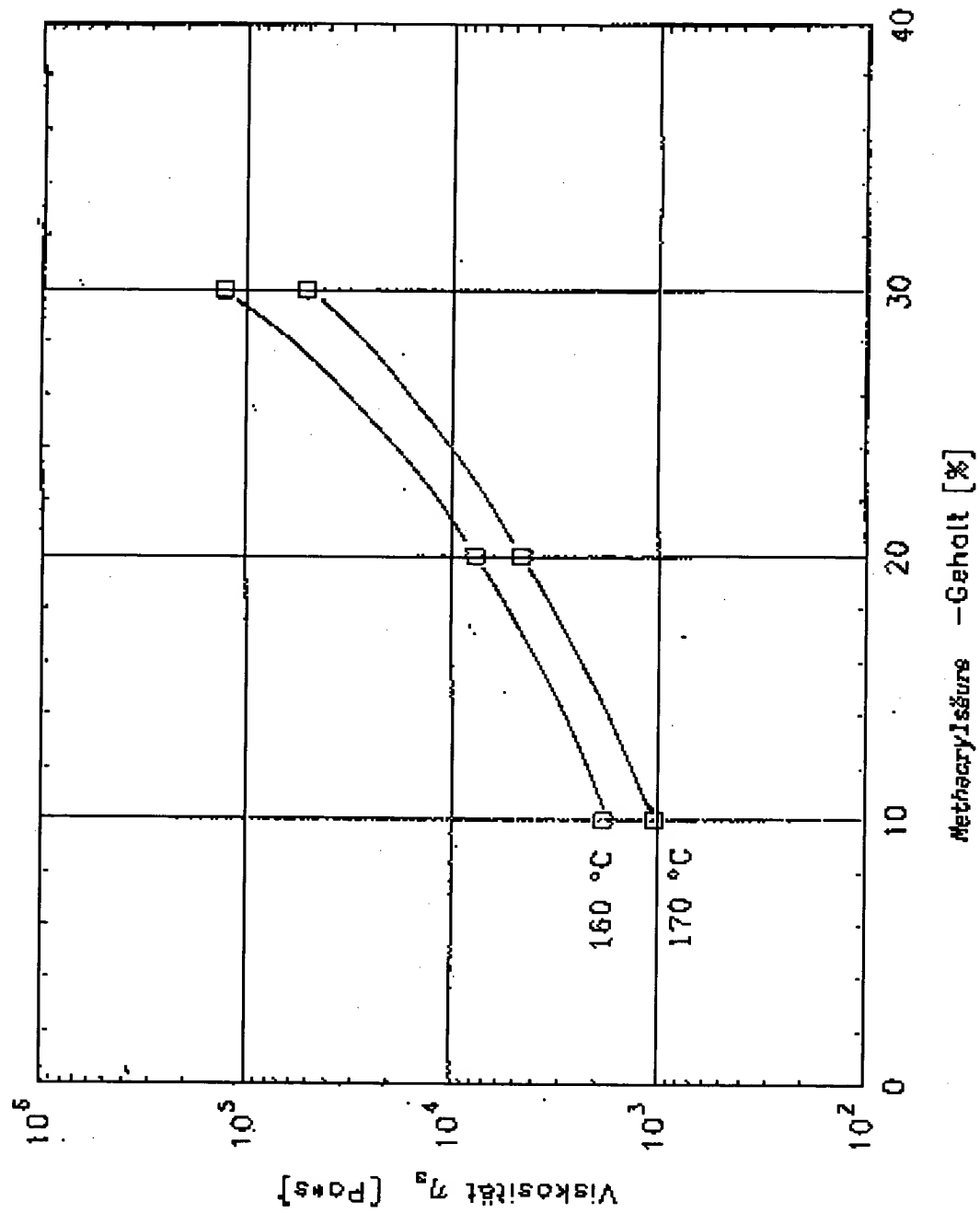


FIG. 2



(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 704 207 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
06.08.1997 Patentblatt 1997/32

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/32**, **A61K 9/52**,
C08F 220/18

(43) Veröffentlichungstag A2:
03.04.1996 Patentblatt 1996/14

(21) Anmeldenummer: 95113467.5

(22) Anmeldetag: 28.08.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB IT LI NL SE

(30) Priorität: 31.08.1994 DE 9414065 U

(71) Anmelder: Röhm GmbH
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:

- Lehmann, Klaus Dr.
D-64380 Rossdorf (DE)
- Höss, Werner
D-63150 Heusenstamm (DE)

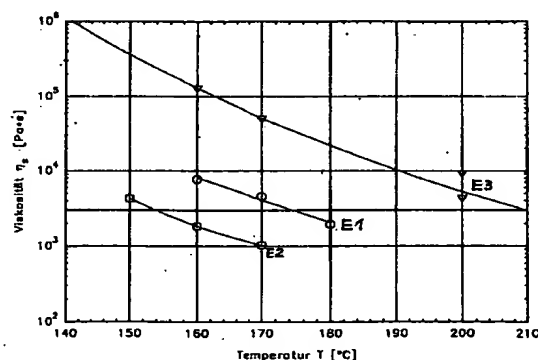
(54) Thermoplastischer Kunststoff für darmsaftlösliche Arznei-Umhüllungen

(57) Thermoplastische Kunststoffe, die aus einem Mischpolymerisat aus

- A) 16 bis 40 Gew.-% Acryl- und/oder Methacrylsäure,
- B) 30 bis 80 Gew.-% Methylacrylat
- C) 0 bis 40 Gew.-% anderen Alkylestern der Acryl- und/oder Methacrylsäure

und gegebenenfalls üblichen Hilfsstoffen für Arzneimittel-überzüge bestehen, eignen sich zur Herstellung von darmsaftlöslichen Arznei-Umhüllungen, wie Tabletten-Überzügen, Matrices, Folien, Steckkapseln oder mehrteiligen Dosierungseinheiten.

FIG. 1



EP 0 704 207 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 11 3467

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D,X	EP 0 143 935 A (BELLAND AG ;BELZ ROLAND KARL (DE)) 12.Juni 1985 * Ansprüche 1,2; Beispiel 8 *	1-5	A61K9/32 A61K9/52 C08F220/18
Y	---	1-12	
X	GB 2 091 203 A (TANABE SEIYAKU CO) 28.Juli 1982 * Beispiel 7 *	1-3,6,8,9	
Y	* das ganze Dokument *	1-12	
D,Y	EP 0 403 959 A (ROEHM GMBH) 27.Dezember 1990 * das ganze Dokument *	1-12	

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) A61K C08F
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 21.Mai 1997	Prüfer Herrera, S
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 150 (01.91) (P0400)